

⑪ 特許公報 (B2) 昭63-32058

⑫ Int. Cl. 4

C 07 C 57/03
A 61 K 31/19
C 07 C 51/347

識別記号

A D U

府内整理番号

6692-4H
7330-4C

⑬⑭公告

昭和63年(1988)6月28日

発明の数 5 (全6頁)

⑭発明の名称 3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカ
ペンタエン酸

⑪特願 昭55-44558

⑪公開 昭56-140949

⑪出願 昭55(1980)4月7日

⑪昭56(1981)11月4日

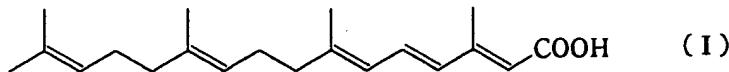
⑫発明者	山 津 巧	埼玉県川口市上青木町1-14-39-509
⑫発明者	稻 井 裕 一	東京都板橋区蓮根3-11-15
⑫発明者	阿 部 信 也	東京都練馬区中村3-2-5
⑫発明者	鈴 木 趟	千葉県我孫子市若松144-10
⑫発明者	鈴 木 芳 和	愛知県一宮市浅井町河田字桜の里6
⑫発明者	多 賀 谷 修	岐阜県岐阜市加野1648-13
⑫発明者	鈴 木 紘 一	岐阜県各務原市尾崎北町1-59
⑫発明者	阿 部 皓 一	東京都府中市四谷3-52-7
⑫発明者	山 田 浩 司	東京都板橋区常盤台1-21-17
⑪出願人	エーザイ株式会社	東京都文京区小石川4丁目6番10号
審査官	橋 岡 時 生	

1

2

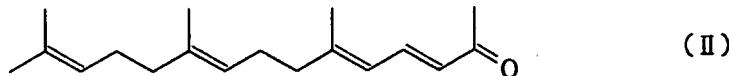
⑮特許請求の範囲

1 一般式 (I)



で表わされる3, 7, 11, 15-テトラメチル- *およびその塩。

2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸お* 2 一般式 (II)



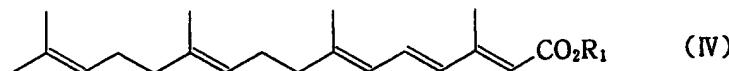
で表わされる化合物と一般式 (III)

X-CH2-CO2R1

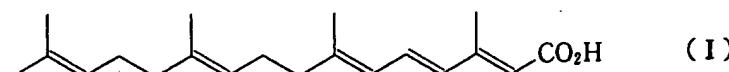
(III)

★基を示す。】で表わされる化合物から導かれるウ
イテツヒ試薬を反応させて一般式 (IV)

〔式中、Xはハロゲン原子、R1は低級アルキル*〕

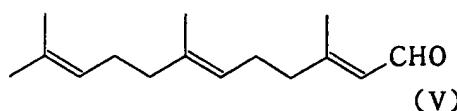
〔式中、R1は前記の意味を示す。〕で表わされる
化合物を得、この化合物を塩基の存在下に加水分

解することを特徴とする一般式 (I)

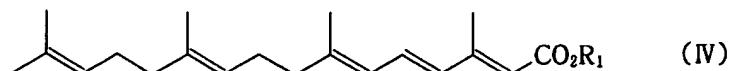


で表わされる化合物およびその塩の製造法。

3 一般式 (V)

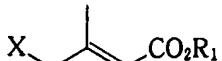


で表わされる化合物と一般式 (VI)



〔式中、R₁は前記の意味を示す。〕で表わされる
化合物を得、この化合物を塩基の存在下に加水分解

*



〔式中、Xはハロゲン原子、R₁は低級アルキル基を示す。〕で表わされる化合物から導かれるウ
イテツヒ試薬を反応させて一般式 (IV)

*

*

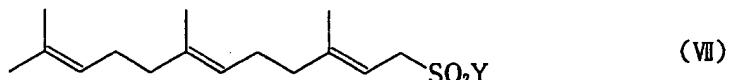
〔式中、Xはハロゲン原子、R₁は低級アルキル基を示す。〕で表わされるウ
イテツヒ試薬を反応させて一般式 (IV)

*

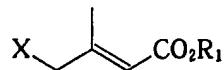


で表わされる化合物およびその塩の製造法。

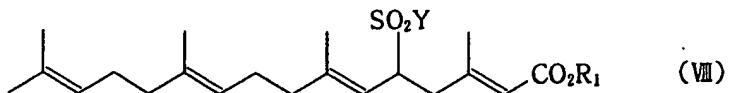
4 一般式 (VII)



〔式中、Yは低級アルキル基またはアリール基を示す。〕で表わされる化合物と一般式 (VI)
〔式中、Xはハロゲン原子、R₁は低級アルキル基を示す。〕で表わされる化合物を反応させて一
般式 (VII)

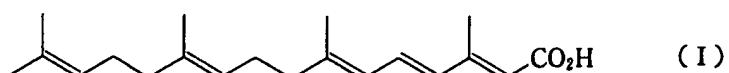


*



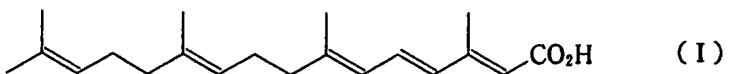
〔式中、Y、R₁は前記の意味を示す。〕で表わさ
れる化合物を得、この化合物を塩基の存在下に脱³⁰水

解することを特徴とする一般式 (I)
〔式中、Xはハロゲン原子、R₁は低級アルキル基を示す。〕で表わされる化合物と一般式 (VI)
〔式中、Xはハロゲン原子、R₁は低級アルキル基を示す。〕で表わされる化合物を反応させて一
般式 (VII)



で表わされる化合物およびその塩の製造法。

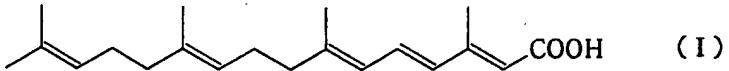
5 一般式 (I)



で表わされる化合物またはその塩からなる抗
癌剤。

◆発明の詳細な説明

◆ 本発明は次の一般式 (I)



で表わされる新規化合物 3, 7, 11, 15-テトラ
メチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタ

エン酸およびその塩、製造法、それからなる抗癌
剤に関するものである。

エチル-9-(2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシフェニル)-3, 7-ジメチル-2, 4, 6, 8-ノナテトラエノエートなどのレチノイドが抗癌作用を有することは、ボラグ (W.Bollag) 等の [ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・キヤンサー (Europ.J.Cancer) 第10巻第731頁 (1974)] に記載されている。しかし上記レチノイド系化合物は毒性が強く、投与によりビタミンA過剰症を*

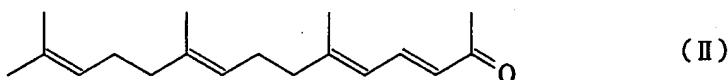
*ひきおこす点に問題がある。

本発明の前記一般式 (I) の化合物は、抗癌作用を示し、ビタミンA過剰症の問題がなく、他の毒性も低い化合物である。

5 本発明化合物は次に示す方法により合成することができる。

方法 A

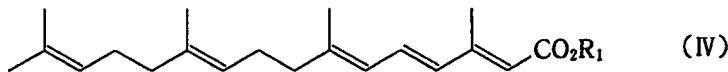
(1) 一般式 (II)



で表わされる化合物と一般式 (III)



〔式中、Xはハロゲン原子、R₁は低級アルキル基を示す。〕で表わされる化合物から導かれるウイテツヒ試薬を反応させて一般式 (IV)

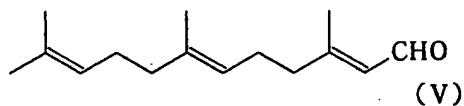


〔式中、R₁は前記の意味を示す。〕で表わされる化合物を得；

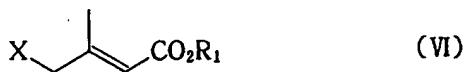
*で行なうことができる。

方法 B

20 (1) 一般式 (V)



で表わされる化合物と一般式 (VI)



〔式中、Xはハロゲン原子、R₁は低級アルキル基を示す。〕で表わされる化合物から導かれるウイテツヒ試薬を反応させて一般式 (IV) の化合物を得；

(2) 一般式 (IV) の化合物を塩基の存在下に加水分解して一般式 (I) の化合物を得ることができる。

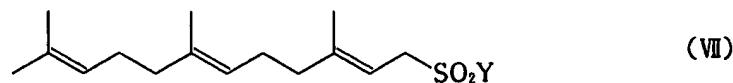
上記(1)の工程の一般式 (III) の化合物から導かれるウイテツヒ試薬としては、一般式 (III) の化合物にトリフェニルホスフィン、フェニルジアルコキシホスフィン、トリアルキルホスフアイトなどを反応させて得られる撲化合物があげられる。この試薬の調製およびこの試薬を用いたウイテツヒ反応は常法、例えば、ワッドワース (Wadsworth) 等の方法 [ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイアティ (J. Am. Chem. Soc.) 第83巻1733頁 (1961)], グリーンワールド (Greenwald) 等の方法 [ジャーナル・オブ・ジ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 第28巻1128頁 (1963)], ホーナー (Horner) 等の方法 [ベリヒテ (Ber.) 第95巻 581頁 (1962)] などにより行なうことができる。

また、上記(2)の工程において、加水分解は水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどカルボン酸

30

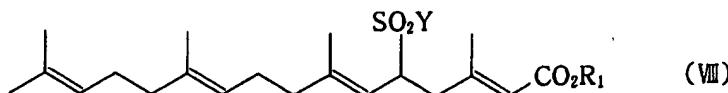
エステルの加水分解に通常用いられる塩基を用い★40

(1) 一般式 (VII)



〔式中、Yは低級アルキル基またはアリル基を示す。〕で表わされる化合物と一般式 (VI) の

化合物を反応させて一般式 (VII)



〔式中、R₁、Yは前記の意味を示す。〕で表わされる化合物を得；

(回) 一般式 (VII) の化合物を塩基の存在下に脱スルフイン酸および加水分解して一般式 (I) の化合物を得ることができる。

上記(回)の工程は塩基存在下で行なう。塩基としては、n-ブチルリチウム、フェニルリチウムなどがあげられる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどが用いられる。反応は通常室温以下で行なわれる。

上記(回)の工程は前記方法Aの(回)の工程と同様に行なうことができる。

上記一般式 (III)、(IV)、(VI)、(VII)、(VII)における置換基の具体例としては、Xは塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子；R₁はメチル基、エチル基、プロピル基などの低級アルキル基；Yはメチル基、エチル基、プロピル基などの低級アルキル基またはフェニル基、パラ-トリル基などのアリール基があげられる。一般式 (I) の化合物の塩としてナトリウム塩、カリウム塩などがあげられる。

次に本発明化合物の薬理試験、毒性試験を示す。

薬理試験（抗癌作用）

(1) 実験方法

60日令のICRマウス（雌）の頸背部を剃髪（5 cm²）する。7, 12-ジメチルベンゾ-[2]アントラセンをアセトンに溶解して75 mg/100 mLとし、これを60日令と75日令に0.2 mL/マウス塗布した。さらにクロトンオイルをアセトンに溶解して250 mg/100 mLとし、これを0.2 mL/マウス、週2回治療実験の開始まで塗布した。マウス一匹あたり3~7個（各直径3~8 mm、総直径30~60 mm）のバビローマが発見した時点で治療実験を開始した。

被験化合物を落花生油に溶解して20 mg/mLに調製し、経口投与した。14日間に10回（1回/

日）投与し、14日目にバビローマの直径を測定し、各マウスにおける総直径を求めた。

(2) 被験化合物

10 3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸（本発明化合物）
15 エチル-9-(2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシフェニル)-3, 7-ジメチル-2, 4, 6, 8-ノナテトラエノエート（対照化合物）

(3) 実験結果

表 1

被験化合物	マウス匹数	バビローマ総直径/マウス		
		平均値(0日目)	平均値(14日目)	増減率
落花生油のみ	3	33.9 mm	39.7 mm	+17.1%
本発明化合物 200 mg/kg/日	5	37.5 mm	21.3 mm	-43.2%
対照化合物 40 mg/kg/日	3	58.1 mm	32.7 mm	-43.7%

上記表に示すように、本発明化合物はバビローマに対し有効である。

30 毒性試験

(1) 実験方法

ICR系マウス（雌）各群6匹に被験化合物（本発明化合物は40 mg/kg/日、200 mg/kg/日、400 mg/kg/日の投与量、対照化合物は40 mg/kg/日、200 mg/kg/日の投与量）を14日間連続投与し、体重変化、死亡、その他を観察した。

(2) 被験化合物

前記の薬理試験と同じ化合物

(3) 実験結果

○ 体重

次の表2に示す。

表

2

被験化合物 mg/kg/日	平均体重g							
	0	2	4	6	8	10	12	14日
無投与	20.5	22.3	22.1	22.1	22.0	22.3	23.0	23.6
本発明化合物	40	20.9	22.4	22.2	22.6	23.1	23.0	22.6 24.0
	200	21.4	21.7	20.0	21.9	22.8	22.9	23.3 24.1
	400	25.4	26.5	28.0	26.4	26.3	26.6	26.3 27.0
対照化合物	40	21.2	21.8	20.7	20.5	19.6	18.8	17.3 15.6
	200	21.5	18.9	15.0	13.3	11.5	—	— (死亡)

○ 死亡

対照化合物200mg/kg/日投与群で8日目までに全例死亡、本発明化合物投与群では死亡例なし。

○ 脱毛

対照化合物200mg/kg/日投与群で6日目までに全例で脱毛が認められた。本発明化合物投与群では全く認められなかつた。

○ チアノーゼ

対照化合物200mg/kg/日投与群で、7日目までに全例でチアノーゼが認められた。本発明化合物投与群では全く認められなかつた。

この毒性試験の項の中で、脱毛、体重はビタミンA過剰症の指標として知られているが、対照化合物投与群では脱毛、体重減少が著しくビタミンA過剰症が惹起されていると考えられる。これに対し本発明化合物投与群では、そういう問題は認められない。

以上の薬理試験および毒性試験の結果より、本発明化合物は、安全性が高く、抗癌剤として有用な化合物といえる。本発明化合物は、癌および前癌症状の予防、治療の他、痤瘡、乾癬などの角質化を伴う皮膚疾患、炎症性およびアレルギー性の皮膚疾患の治療に用いることができる。また、本発明化合物は炎症、変性あるいは異形成的変化による粘膜疾患の治療にも用いることができる。

本発明化合物を抗癌剤として用いる場合、散剤、顆粒剤、錠剤、硬カプセル剤などとして経口的に、また、軟膏、坐剤、注射剤などとして非経口的に投与される。投与量は成人1日当たり、通常40mg~4gである。ただし、外用剤として用いる

場合は、症状の程度により投与量を増減する。上記、本発明化合物の製剤は、通常の製剤担体を用い、常法により製造することができる。

次に実施例を示し、本発明を更に詳しく説明する。

実施例 1

55%ナトリウムハイドライド(油性)5.0gとn-ヘキサン60mlの懸濁液にトリエチルホスホノアセテート28.6gを加えた。この溶液を加熱還流し、攪拌下に6, 10, 14-トリメチル-3, 5, 9, 13-ペンタデカテトラエン-2-オン20gを滴下した。30分後、反応液を氷水200mlに注ぎ、ヘキサン500mlを加えて抽出した。n-ヘキサン層をメタノール-水(2:1)混合液100mlで2回洗浄した後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸エチルエステル18gを得た。

水酸化カリウム3.9gをイソプロピルアルコール30mlに溶解し、これに上記の3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸エチルエステル10gを加え、50°Cで1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、塩酸にて酸性とした後、エチルエーテル100mlで抽出した。エーテル層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して油状物質9.0gを得た。これをn-ヘキサン50mlに溶解し、-20°Cにて結晶化して、3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸4.0gを淡黄色針状結晶として得た。

融点: 78.4°C

11

質量スペクトル (m/e) : 302(M^+)
 赤外線吸収スペクトル (cm^{-1} 、KBr打錠) : 3450、
 2900、1680、1595
 NMRスペクトル (δ 、 CDCl_3) : 1.61(6H, s)、
 1.68(3H, s)、1.86(3H, s)、1.92 ~ 2.24
 (8H, b)、2.35(3H, s)、5.10(2H, b)、
 5.76(1H, bs)、5.98(1H, d, $J = 11\text{Hz}$)、
 6.20(1H, d, $J = 15\text{Hz}$)、6.90(1H, dd, J
 = 11Hz, 15Hz)、11.63(1H, b)
 紫外線吸収スペクトル: λ_{max} メタノール304nm

実施例 2

ナトリウムエトキシド4.8gとn-ヘキサン100mlの懸濁液にジェチル-3-エトキシカルボニル-2-メチル-2-プロペニルホスフォネイト18gを加えた。この溶液に、室温、攪拌下、3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエン-1-アール10gを加えた。1時間後、反応液を水50mlに注ぎ、n-ヘキサン層を分離した。n-ヘキサン層をメタノール-水(1:1)混合液50mlで2回洗浄した後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカベンタエン酸エチルエステル14.5gを得た。

上記エチルエステル10gを実施例1と同様にして加水分解し、3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカベンタエン酸3.5gを黄色針状結晶として得た。

得た化合物は、実施例1と同様に、融点、質量スペクトル、NMRスペクトル、赤外線吸収スペクトル、紫外線吸収スペクトルで確認した。

実施例 3

1-パラ-トリルスルホニル-3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-ドデカトリエン10gをテトラヒドロフラン100mlに溶解し、-50°Cに冷却した。この溶液に、攪拌、窒素気流下、15%n-ブ

12

チルリチウム-n-ヘキサン溶液18.5mlを-50°Cを保ちながら滴下した。次いで、4-ブロム-3-メチル-2-ブテン酸エチルエステル5.7gのテトラヒドロフラン溶液300mlを滴下した。30分後、10%塩化アンモニウム水溶液100mlを加え、室温に戻し、n-ヘキサン200mlで2回抽出した。n-ヘキサン層を水100mlで3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濃縮し、3, 7, 11, 15-テトラメチル-5-パラ-トリルスルホニル-2, 6, 10, 14-ヘキサデカベンタエン酸エチルエステル13gを得た。

水酸化カリウム4.6gをイソプロピルアルコール50mlに溶解し、これに上記エチルエステル10gを加え、50°Cで3時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、塩酸にて酸性とした後、エチルエーテル100mlで抽出した。エチルエーテル層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して油状物質6gを得た。これをn-ヘキサン30mlに溶解し、-20°Cにて結晶化して、3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカベンタエン酸1.8gを淡黄色針状結晶として得た。

得た化合物は、実施例1と同様に、融点、質量スペクトル、NMRスペクトル、赤外線吸収スペクトル、紫外線吸収スペクトルで確認した。

25 実施例 4

錠 剂	
3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカベンタエン酸	50g
無水ケイ酸	30g
結晶セルロース	50g
コーンスター	36g
ヒドロキシプロピルセルロース	10g
ステアリン酸マグネシウム	4g

上記処方で常法により錠剤(1錠180mg)とした。